

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009146593 **Image available**

WPI Acc No: 1992-274032/199233

XRAM Acc No: C92-122068

(-)-1-Benzyl-4-(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl)methyl-piperidine prepn. -
by asymmetrical hydrogenation using optically active ruthenium phosphine
complex catalyst, used as acetylcholine esterase inhibitor for treating
senile dementia

Patent Assignee: EISAI CO LTD (EISA); TAISEI KAYAKU KK (TAKA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 4187674	A	19920706	JP 90320055	A	19901121	199233 B
JP 2965675	B2	19991018	JP 90320055	A	19901121	199949

Priority Applications (No Type Date): JP 90320055 A 19901121

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 4187674	A	6	C07D-211/32	
JP 2965675	B2	7	C07D-211/32	Previous Publ. patent JP 4187674

Abstract (Basic): JP 4187674 A

Prepn. of (-)-1-benzyl-4-((5,6-dimethoxy --1-indanon)-2-yl) methyl
-piperidine comprises hydrogenating (E)-1-benzyl-4-((5,6-dimethoxy-
1-indanon)-2-ylidenyl) methylpiperidine of formula (I) asymmetrically
in the presence of optically active Ru-phosphine complex catalyst.

USE/ADVANTAGE - The prod. is an acetylcholine esterase inhibitor
and useful in the treatment for senile dementia, Alzheimer's disease.
This method is of great value for industrial prodn. of (-)-isomer, as
it can be prepd. efficiently in high optically purity (96 % e.e. -
97.8% e.e.

In an example mixt. of (I) (2.0g), (Ru₂C₁₄-((S)-(-)-B₁NASP)₂
N(C₂H₅)₃) (42.3mg), and CH₂Cl₂ (30 ml) was stirred at 50 deg. C in the
presence of H₂ of 77 Kg/cm² in an autoclave for 30 minutes and the
resulting mixt. was warmed to room temp and stirred 140 hours. CH₂Cl₂
was removed from the reaction mixt. under reduced pressure, then 0.1 N
HCl (180 ml) was added to the residue, and the catalyst was removed by
the extn. with AcOEt (50 ml x 2). The aq. layer added aq. Na₂CO₃ was
extracted with CH₂Cl₂ (30 ml x 2) and the organic layer was dried over
MgSO₄, conc. under reduced pressure (20 mmHg and 1mmHg) to give (II)
(1.72 g) as colourless cryl#stals in 85.4 % yield. Chemical purity:
91.3% Optical purity: 97.3 % ee.

de

Dwg.0/0

Title Terms: BENZYL; YL; METHYL; PIPERIDINE; PREPARATION; ASYMMETRIC;
HYDROGENATION; OPTICAL; ACTIVE; RUTHENIUM; PHOSPHINE; COMPLEX; CATALYST;
ACETYL; CHOLINE; ESTERASE; INHIBIT; TREAT; SENILE; DEMENTIA

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-211/32

International Patent Class (Additional): A61K-031/445; B01J-031/24;

C07B-061/00; C07M-007-00

File Segment: CPI

⑫ 公開特許公報(A)

平4-187674

⑬ Int. Cl.⁹C 07 D 211/32
B 01 J 31/24

識別記号

庁内整理番号

9165-4C

※

⑭ 公開 平成4年(1992)7月6日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑮ 発明の名称 (一)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノ
ン)-2-イル]メチルピペリジンの製造方法

⑯ 特 願 平2-320055

⑰ 出 願 平2(1990)11月21日

⑱ 発 明 者 飯 村 洋 一 茨城県新治郡桜村天久保2-23-5 メゾン学園103
⑱ 発 明 者 梶 間 隆 茨城県新治郡桜村梅園2-2-1
⑱ 発 明 者 荒 木 伸 茨城県新治郡桜村竹園2-11-6 柏マンション401
⑱ 発 明 者 杉 本 八 郎 茨城県牛久市柏田町3073-13
⑲ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
⑲ 出 願 人 高砂香料工業株式会社 東京都港区高輪3丁目19番22号
⑳ 代 理 人 弁理士 古 谷 肇 外3名

最終頁に続く

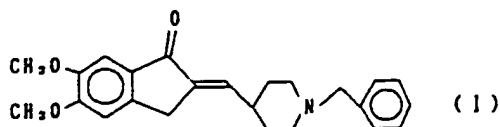
明 細 書

1. 発明の名称

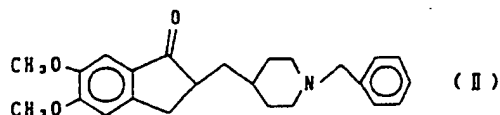
(一)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジ
メトキシ-1-インダノン)-2-イル]
メチルピペリジンの製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 次式(I)

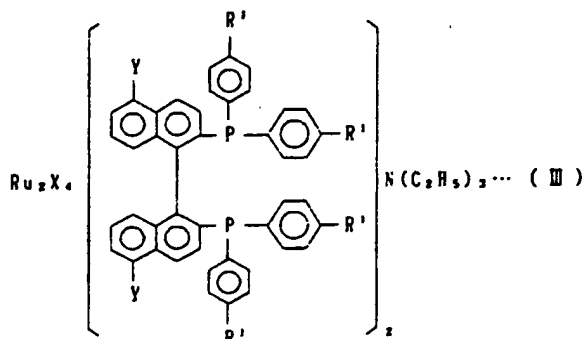


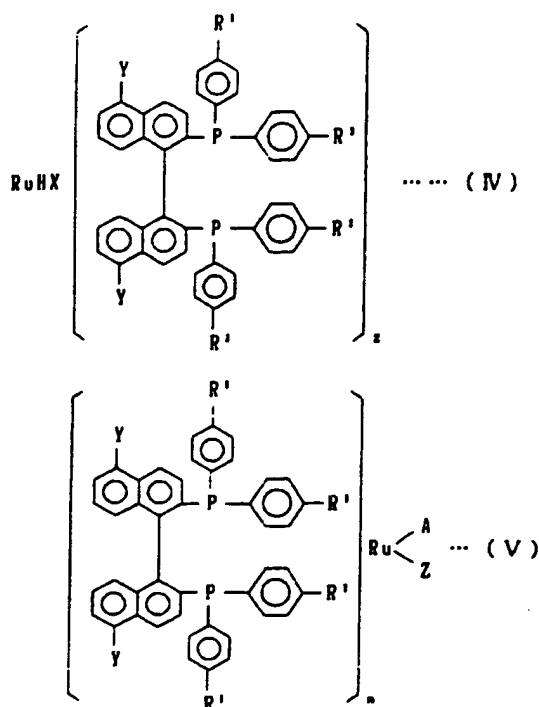
で表わされる(E)-1-ベンジル-4-[(5,6-
ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル
デニル]メチルピペリジンを、光学活性なル
テニウム-ホスフィン錯体触媒の存在下に不
斉水素化することを特徴とする、次式(II)



で表わされる(一)-1-ベンジル-4-
[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-
イル]メチルピペリジンの製造方法。

2. 光学活性なルテニウム-ホスフィン錯体が、
次式(III)、(IV)または(V)で表わされ
る化合物から選択される一つまたは二つ以上
である請求項1記載の(一)-1-ベンジル
-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-
2-イル]メチルピペリジンの製造方法。





〔式(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)において、Xはハロゲン原子を示し、Yは水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基またはスルホン酸基を

示し、R¹は水素原子または直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基を示し、A及びZはそれぞれClO₄、PF₆、BF₄またはR²COO (ここでR²はアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルキル置換基を有していてもよいフェニル基、α-アミノアルキル基またはα-アミノフェニルアルキル基を示す)か、あるいはAとZが一緒になってアルキレンジカルボキシ基を形成するものを示し、nは1または2を示す)

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は医薬品として有用な(−)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンの製造方法に関し、詳しくは不斉水素化反応により、上記光学活性体を純粋に、かつ効率よく製造する方法に関するものである。

〔発明の背景および先行技術〕

生理活性のある有機化合物は、その光学異性

体間で生理活性が異なる場合がしばしば観察される。

このことは、本発明者らの一部が見出したアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アルツハイマー型老年痴呆などの治療に有効であり、すでに特許出願した(特開昭64-79151号)1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンにもみられる。すなわち、上記インダノン誘導体の光学活性体のアセチルコリンエステラーゼ阻害強度は、左旋性化合物のIC₅₀が4.8nM、右旋性化合物のIC₅₀が7.7nMとなっている。

この(−)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンは、例えば前記した特開昭64-79151号公報に開示された方法によってラセミ体を合成し、これを適切な方法で光学分割することによって得られる。方法としては、種々考えられるが、例えば光学異性体分離用カラムを用いる方法などがある。

〔発明が解決すべき課題〕

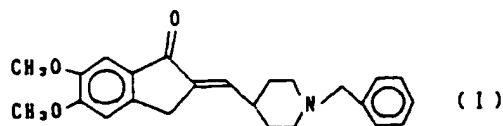
しかしながら、このラセミ体の光学分割によって光学異性体を製造する方法は、目的の光学異性体を取得するにあたり、逆の立体配置をもつ鏡像体は不用となり、経済性に乏しいという欠点を有する。

従って、(−)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンのみを純粋に、効率よく製造する方法の開発が望まれている。

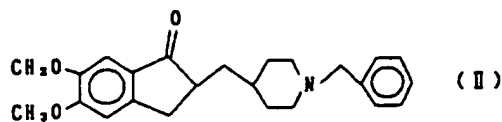
〔課題を解決するための手段〕

そこで本発明者は、かかる課題を解決すべく種々検討してきた結果、ルテニウム-ホスフィン錯体を使用する不斉水素化反応によって、(−)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンが高い光学純度で得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次式(1)

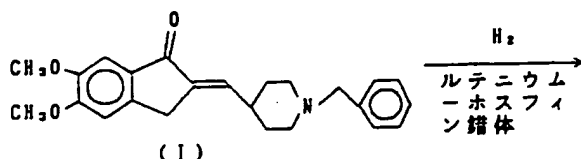


で表わされる(E)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジンを、光学活性なルテニウム-ホスフィン錯体触媒の存在下に不斉水素化することを特徴とする、次式(II)



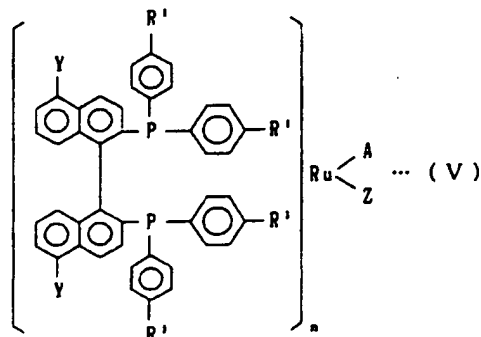
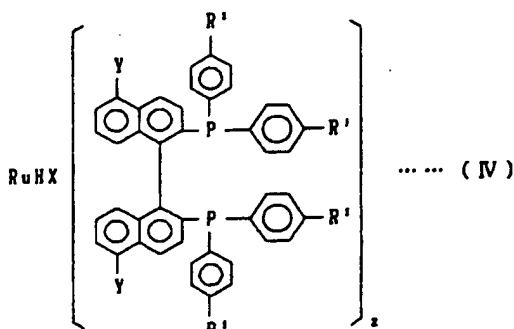
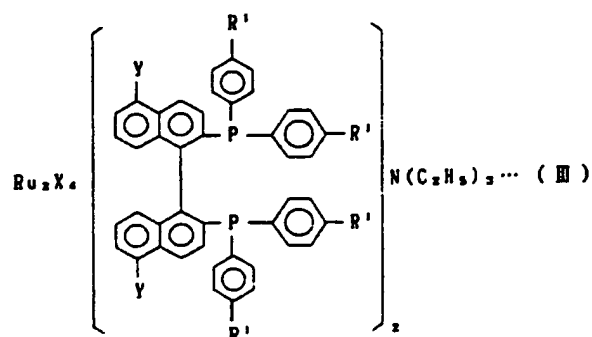
で表わされる(-)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリ]メチルピペリジンの製造方法を提供するものである。

本発明方法を反応式で示せば次の通りである。



本発明の原料化合物(1)は、特開昭64-79151号公報に開示された方法によって製造されるものである。

本発明において触媒として使用される光学活性なルテニウム-ホスフィン錯体としては、次式(III)、(IV)または(V)で表わされるルテニウム金属に光学活性なホスフィン誘導体が配位した化合物が挙げられる。



〔式(III)、(IV)、(V)において、Xはハロゲン原子を示し、Yは水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基またはスルホン酸基を示し、

R'は水素原子または直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基を示し、A及びZはそれぞれC10、PF₆、BF₄またはR²COO(ここでR²はアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルキル置換基を有していてもよいフェニル基、α-アミノアルキル基またはα-アミノフェニルアルキル基を示す)か、あるいはAとZが一緒になってアルキレンジカルボキシ基を形成するものを示し、nは1または2を示す]

式(III)、(IV)、(V)で表わされるルテニウム-ホスフィン錯体に含まれる錯体のうち、具体的な代表的な例を示せば次のとおりである。

式(III)で表わされる錯体の代表的なものを次に例示する。



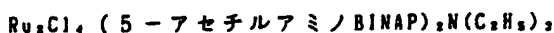
(BINAPは2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを表わす。)



(p-Tol BINAPは2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを表わす。)



(p-t-Bu BINAP は、2,2'-ビス(ジ-*p*-ターシャリーブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを表わす。)

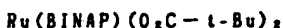
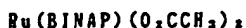


(5-アセチルアミノBINAP は、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-5,5'-ジアセチルアミノ-1,1'-ビナフチルを表わす。)

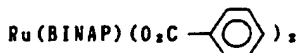
式(IV)で表わされる錯体の代表的なものを次に例示する。



式(V)で表わされる錯体の代表的なものを次に例示する。



(t-Bu は、ターシャリーブチル基を表わす。)

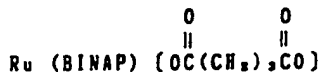


を原料とし、これと種々のカルボン酸塩をメタノール、エタノール、*t*-ブタノール等のアルコール溶媒中で、約20~110℃の温度で3~15時間反応させた後、溶媒を留去して、エーテル、エタノール等の溶媒で目的の錯体を抽出した後、乾固すれば粗製の錯体を得られる。更に酢酸エチル等で再結晶して精製品を得ることができる。例えば、酢酸ソーダを用いた場合は、

$\text{Ru}((+)\text{又は}(-)\text{-BINAP})(\text{OCOCH}_3)_2$ を得ることができるし、この得られたジアセテート錯体にトリフロロ酢酸を塩化メチレンを溶媒として約25℃で12時間反応せしめて、

$\text{Ru}((+)\text{又は}(-)\text{-BINAP})(\text{OCOCF}_3)_2$ を得ることができる。

本発明の反応は、式(1)で表わされる化合物に上記ルテニウム-ホスフィン錯体を添加し、これに水素を通じることにより実施される。これらのルテニウム-ホスフィン錯体は、通常式(Ⅲ)、(Ⅳ)または(Ⅴ)で示されるものの一つを用いるが、場合によっては、二つ以上用



(i-Pr は、イソプロピル基を表わす。)



式(Ⅲ)および(Ⅳ)で表わされる錯体は、例えば特開昭61-63690号公報に開示された方法によって、 $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]$ 。(式中、CODは1,5-シクロオクタジエンを示す)と、BINAP誘導体及びトリエチルアミンをトルエン中、窒素雰囲気下に加えることにより得ることができる。また式(V)で表される錯体は、特開昭62-265293号公報に開示されている方法に従って、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_2((+)\text{又は}(-)\text{-BINAP誘導体})_2(\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$

いてもかまわない。

好ましい実施態様としては、例えばまず式(1)で表わされる化合物とルテニウム-ホスフィン錯体の混合物を例えば塩化メチレン等の溶媒に溶解し、オートクレーブ中にて水素を通じることによって行なわれる。

反応条件、すなわち、水素圧、反応温度、反応時間、使用する触媒の量は触媒の種類によって適宜決定される。

一般に水素圧は4~100 kg/cm²、反応温度は25~75℃、反応時間は24~168時間が好ましい。

反応終了後、分液操作等によって触媒を除去し、減圧濃縮、乾燥を行なえば、式(Ⅱ)で表わされる目的化合物が極めて高い光学純度で、かつ高収率で得られる。

[作用並びに発明の効果]

新しく得られる(-)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン(Ⅱ)は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に基づくアルツハ

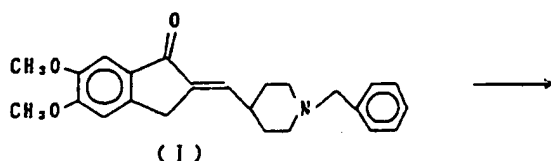
イマー治療薬として有望である。

このように本発明方法を利用すれば、その製造工程中に何ら光学分割等の経済的に不利な工程を経ることなく、(−)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン(II)を純粋に効率よく製造することができる。すなわち、従来の如く光学分割する必要がないので、経済的に極めて有利であり、本発明は工業上価値のある方法である。

[実施例]

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明がこれらのみに限定されることがないことはいうまでもない。

なお、実施例は全て以下の反応式に基づくものである。



抽出液に無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、減圧下(20mmHg)に塩化メチレンを留去し、更に高真空(1mmHg)下に乾燥して、(−)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン(II) 1.72g(収率 85.4%)を無色の結晶として得た。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による分析の結果、化学純度は91.3%、また光学純度は97.3%eeであった。なお、HPLCの条件は以下に示すとおりである。

化学純度

カラム: YMC(R-ODS-5)

溶出液: 水/アセトニトリル/過塩素酸=600
/400/5

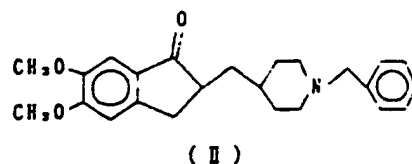
検出: UV254nm

流速: 1.5ml/分

光学純度

カラム: CHIRALCEL OD、4.6×250mm

溶出液: ヘキサン/イソプロピルアルコール
/トリエチルアミン=700/297/31



実施例1

あらかじめ窒素置換を行なった100 ml枝付ナスフラスコに、(E)-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン(I) 2.0g(5.3mmol)および錯体 $(Ru_2Cl_2 \cdot ((S)-(-)-BINAP)_2 \cdot N(C_2H_5)_3)$ 42.3mg(0.025mmol)を秤取し、続いて塩化メチレン30mlを加えて溶液とした。本溶液を100 mlのステンレス製オートクレーブに移し、水素圧(77kg/cm²)、50℃で30分攪拌した後、室温に戻し、140時間攪拌した。塩化メチレンを減圧下(20mmHg)に留去し、残渣に0.1N塩酸180mlを加え塩酸塩(pH=2)とした。酢酸エチル50mlで2回抽出により触媒を抽出分離し、水層に炭酸ナトリウム水溶液を加え、pH=9とし、水層を塩化メチレン30mlで2回抽出し、

検出: UV270nm

流速: 0.5ml/分

実施例2

あらかじめ窒素置換を行なった100 ml枝付ナスコに原料化合物(I) 2.0g(5.3mmol)および錯体 $(Ru_2Cl_2 \cdot ((S)-(-)-BINAP)_2 \cdot N(C_2H_5)_3)$ 44.5mg(0.045mmol)を秤取し、以下実施例1と同様の操作でテトラヒドロフラン中で反応を行なって、目的化合物(II) 1.75g(収率87%)を得た。化学純度は98%、光学純度は96%eeであった。

実施例3

あらかじめ窒素置換を行なった100 ml枝付ナスコに原料化合物(I) 2.0g(5.3mmol)および錯体 $(RuCl_2 \cdot ((S)-(-)-p\text{-Tol BINAP})_2 \cdot N(C_2H_5)_3)$ 45.0mg(0.025mmol)を秤取し、以下実施例1と同様の操作を行なって、目的化合物(II) 1.75g(収率87%)を得た。化学純度は95.7%、光学純度は97.8%eeであった。

なお、(−)-1-ベンジル-4-[(5,6-

ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メ
チルビペリジン(Ⅱ)の物性値およびスペクト
ルデータは次のとおりである。

融点: 104~104.5℃

(α) n_D^{20} -43° (c=1.00、クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.24~1.42(m,
3H), 1.54(m, 1H), 1.73(m, 1H), 1.75~1.87
(m, 2H), 2.04(m, 2H), 2.65~2.77(m, 2H),
2.85~2.97(m, 2H), 3.27(dd, J=8 Hz, J=18
Hz, 1H), 3.52(s, 2H), 3.85((s, 3H), 3.92(s,
3H), 7.04(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.2~7.4(m,
5H)

Ms : m/e 379

出願人代理人 古 谷 馨
(外3名)

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号
// A 61 K 31/445	A A M	7252-4 C
C 07 B 61/00	3 0 0	

⑫発 明 者	清 藤	信 夫	神奈川県横浜市保土ヶ谷区瀬戸ヶ谷町298-46 保土ヶ谷 第1香風フラット106
⑫発 明 者	雲 林	秀 徳	神奈川県茅ヶ崎市中海岸1-4-39